Not a volume
1548
WELLCOME INSTITUTE LIBRARY
Coll. welTROmec
Call No. Pam WC 750 1914. I98u
TROPICAL DISEASES BUREAU LIBRARY.

Aus dem Institut für spezielle Pathologie innerer Krankheiten der Kgl. Universität Catania (Direktor: Prof. M. Ascoli).

Ueber Chemotherapie bei Malaria.

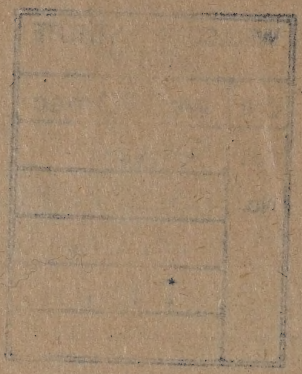
Von

Privatdozent Dr. **G. Izar**, Assistent am Institut, und Dr. **R. Nicosia.**

Sonderabdruck aus der Berliner klin. Wochenschr., 1914, Nr. 9 u. 10.

(Verlag von August Hirschwald in Berlin.)

TROPICAL DISEASES BUREAU RECEIVED - 1 APR. 1914
22200129300



Sonderabdruck aus der Berliner klin. Wochenschr., 1914, Nr. 9 u. 10.

Aus dem Institut für spezielle Pathologie innerer Krankheiten der Kgl. Universität Catania (Direktor: Prof. M. Ascoli).

Ueber Chemotherapie bei Malaria.

Von

Privatdozent Dr. G. Izar, Assistent am Institut, und Dr. R. Nicosia.

Während einer langen Reihe von Jahren (1821—1870) wurde die Frage diskutiert, ob die hauptsächlichen Nebenalkaloide, welche neben dem Chinin in der Rinde der Cinchonaarten enthalten sind, alle eine antipyretische und antimalarische Wirkung besässen, die der Chininwirkung entspräche.

Die Versuche, welche von der französischen Regierung in den Militärhospitälern von Algier und von La Rochelle (1858) und auf breiterer Basis von der englischen Regierung in Indien (1870) veranlasst wurden, bewiesen, dass alle wichtigen Nebenalkaloide tatsächlich eine deutliche antifebrile Wirkung besitzen und dass unter diesen die stärkste Malariawirkung dem Chinidin, die schwächste dem Cinchonin zukommt. In allen diesen Versuchen jedoch wurde eine der seltensten Basen nicht untersucht, welche in der Rinde einiger Cinchonaarten, hauptsächlich von Remijia cuprea enthalten ist, nämlich das Cuprein. Nach dieser Periode lebhafter Diskussion und klinischer Untersuchungen gelangte die Frage zur Ruhe und das Chinin wurde allgemein in der Therapie als Specificum gegen Malaria verwendet, während die übrigen Basen nur als sekundäre Bestandteile in den galenischen Präparaten vorkamen. Immerhin bildete das Vorkommen von speziell tropischen Malariaformen, welche auch gegen massive Dosen von Chinin resistent waren, die Beobachtungen von Schaudinn über die Widerstandsfähigkeit der Gameten, die immer häufigere Beobachtung von Fällen einer Chininintoleranz oder -Idiosynkrasie die Veranlassung, neue Wege und neue therapeutische Mittel zu versuchen, welche diesen Momenten Rechnung trügen.

Es begannen so Versuche, die Malaria mit neuen chemischen Mitteln zu behandeln, ausgehend von der Anwendung des Methylenblau, das Ehrlich empfohlen hatte, und übergehend zu zahlreichen Präparaten, die häufig auf rein empirischer Basis und mit wech-

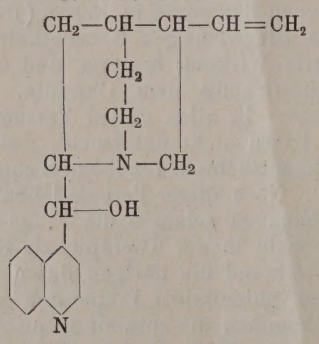
selndem Erfolg angewandt wurden. Neben verschiedenen Derivaten des Chinins, wie Euchinin, Aristochin, Salochinin, Insipin, seien die Arsenverbindungen genannt, unter denen das Salvarsan und das Neosalvarsan, deren Wirkung auf Tertiana beschränkt ist, für die Behandlung schwerer und vor allem chininresistenter Fälle in jüngster Zeit Bedeutung gewonnen haben, während sich Arrhenal, Atoxyl, Arsenophenylglycin als wenig wirksam erwiesen. Die Ueberlegenheit des Chinins blieb trotz dieser Versuche unbestritten.

In neuerer Zeit nahmen Morgenroth[1]) und seine Mitarbeiter, den chemotherapeutischen Prinzipien Ehrlich's folgend, das systematische chemotherapeutische Studium der Chininderivate auf, zunächst an trypanosomeninfizierten Mäusen, aber stets im Hinblick auf die Verwertung der gewonnenen Resultate für die Therapie der Malaria.

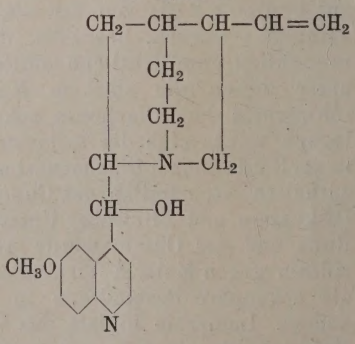
Wir geben im folgenden zunächst eine kurze Uebersicht über diese Arbeiten, die geeignet ist, die leitenden Grundprinzipien deutlich zu zeigen.

Unter den natürlich vorkommenden Chinaalkaloiden, welche vom Gesichtspunkt der Malariawirkung aus höhere Aufmerksamkeit verdienen, kommen vor allem das Chinin und das Cinchonin, deren Stereoisomere, Chinidin und Cinchonidin, und das Cuprein in Betracht. Diese Alkaloide besitzen eine weitgehende Aehnlichkeit der chemischen Konstitution, die darauf beruht, dass sie einen Chinolinkern mit einem zweiten Kern, dem sogenannten Loiponanteil, verbunden enthalten.

1. Cinchonin.

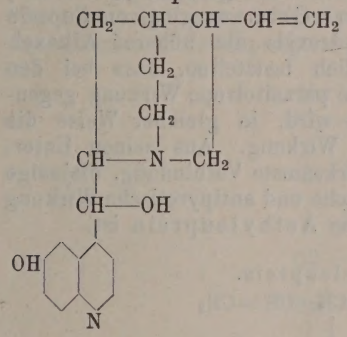


2. Chinin.

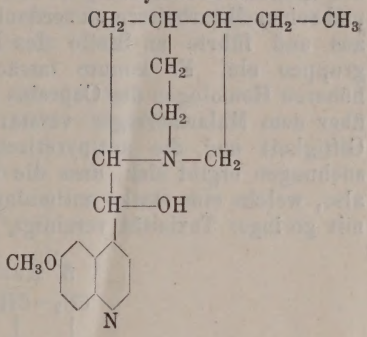


1) Morgenroth und Halberstaedter, Ges. d. CharitéAerzte, Sitzung v. 6. I. 1910. Diese Wochenschr., 1910, Nr. 14. — Dieselben, Sitzungsber. d. Kgl. Preuss. Akad. d. Wissensch., 21. Juli 1910 und 12. Jan. 1911. — Dieselben, diese Wochenschr, 1911, Nr. 34. — Morgenroth und Rosenthal, Experimentell-therapeutische Studien bei Trypanosomeninfektionen, III. Mitt. Zschr. f. Hyg., 1912, Bd. 71. — Morgenroth und Tugendreich, diese Wochenschr., 1913, Nr. 8. — Finkelstein, Inaug-Diss. Belin 1911. — Julie Cohn, Zschr. f. Immun.Forsch., 1913, Orig., Bd. 18. — Morgenroth, Ther. Mh., Febr. 1913. — Derselbe, Die Naturwissenschaften. Juni 1913.

3. Cuprein.



4. Hydrochinin.



Die Verbindung der beiden Kerne wird durch ein Kohlenstoffatom hergestellt, welches mit einer Hydroxylgruppe und einem H-Atom verbunden ist, so dass diesen Alkaloiden der Charakter sekundärer Alkohole zukommt. Der Loiponanteil enthält bei den drei genannten Alkaloiden als Seitenkette eine Vinylgruppe. Die charakteristischen Differenzen zwischen diesen Basen beruhen auf der verschiedenen Substitution im Chinolinanteil. Beim Chinin ist in Parastellung zum Stickstoff eine Methoxygruppe, beim Cuprein eine Hydroxylgruppe substituiert, so dass letzteres als ein Hydroxylcinchonin, ersteres als ein Methoxycinchonin zu bezeichnen wäre.

Von besonderem Interesse ist vor allem auch die ungesättigte Vinylgruppe, welche eine Doppelbindung enthält.

Dieselbe wurde schon früher in biologischer Hinsicht in ihrer Bedeutung erkannt; so stellte Hunt[1]), welcher unter Ehrlich's Leitung Studien an freilebenden Protozoen machte, fest, dass derselben keine besondere Wirkung zukommt. In der Folge wurden die Untersuchungen in dieser Richtung von Morgenroth und seinen Mitarbeitern (l. c.) weitergeführt, welche bezüglich der Wirkung verschiedener Chininderivate auf Trypanosomen feststellten, dass der Ersatz der Vinylgruppe durch die Aethylgruppe die trypanozide Wirkung merklich erhöht. Zu ähnlichen Schlüssen gelangten später Giemsa und Werner[2]), indem sie den Einfluss eines im Vinylrest substituierten Chininderivats, des Hydrochinin, auf Malariaparasiten studierten. In Uebereinstimmung mit den Resultaten, welche Morgenroth und Halberstädter bei trypanosomeninfizierten Tieren erzielt hatten, zeigten sie, dass dasselbe weit wirksamer ist, als das Chinin selbst. Unwirksam erwies sich dagegen das Tetrahydrochinin.

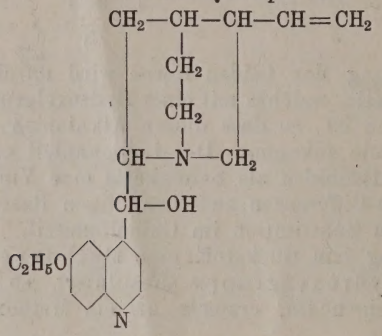
Das erste systematische Studium des Einflusses, welchen der Eintritt der Hydroxyl- oder der Methoxygruppe als Seitenketten in

1) Hunt, Arch. internat. de pharmacodynamie et de thérapie, 1904, Bd. 12.

2) Giemsa und Werner, Arch. f. Schiffs u. Trop. Hyg., 1912, Bd. 16, Beiheft 4.

den Chinolinkern ausübt, ist den Untersuchungen von Grimaux[1]) und seinen Mitarbeitern zu verdanken. Grimaux ging vom Cuprein aus und führte an Stelle des Hydroxyls die höheren Alkoxylgruppen ein. Er konnte tatsächlich feststellen, dass bei den höheren Homologen des Cupreins die parasitotrope Wirkung gegenüber dem Malariaerreger verstärkt wird, in gleicher Weise die Giftigkeit und die antipyretische Wirkung. Aus seinen Untersuchungen ergibt sich, dass die wirksamste Verbindung, diejenige also, welche eine starke antimalarische und antipyretische Wirkung mit geringer Toxizität vereinigt, das Aethylcuprein ist.

5. Aethylcuprein.



Die Resultate von Grimaux finden eine erste Bestätigung in den Arbeiten der Schule von Celli (Mariani)[2]). Mariani studierte systematisch den Einfluss des Eintritts des Hydroxyl und der Methoxygruppe in den Chinolinkern auf die antimalarische und antipyretische Wirkung der Base und gelangte zu folgenden Schlüssen:

1. Das Cuprein ist vom physiologischen und therapeutischen Gesichtspunkt aus weniger wirksam als die anderen Chinaalkaloide.

2. Das Cinchonin ist, unter den gleichen Gesichtspunkten betrachtet, etwas weniger wirksam als das Chinin.

3. Die Substitution des Hydroxylwasserstoffes durch Methyl (also die Umwandlung des Cuprein in Chinin) verleiht dem Molekül eine sehr deutliche höhere Wirkung gegenüber dem lebenden Protoplasma.

Auf diesem Punkt stand die Frage, als Morgenroth, von der vermehrten Wirksamkeit ausgehend, welche die Base durch die Einführung einer Aethylgruppe in die Seitenkette des Chinolinrestes erfährt, und in der Erkenntnis der Steigerung der Wirkung, welche durch den Ersatz der Vinylgruppe im Loiponanteil durch

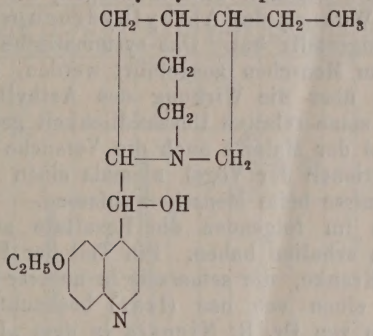
---

1) Grimaux und Arnaud, Compt. rend. acad. sc., 1891, Bd. 112, S. 774, 1892, Bd. 114, S. 673. — Grimaux, Laborde und Bourru, ebendas., 1894, Bd. 118, S. 1303.

2) Mariani, Atti della società per gli studi della malaria, 1904, Bd. 5.

die Aethylgruppe erreicht wird, in dem Aethylhydrocuprein (Optochin) eine neue Verbindung vorschlug, welche diesen beiden theoretischen Gesichtspunkten gerecht wird.

6. Aethylhydrocuprein.



In dieser Base ist also sowohl die Vinylgruppe im Loiponanteil wie die Methylgruppe im Chinolinkern durch die Aethylgruppe ersetzt. Mit diesem Präparat erhielten Morgenroth und seine Mitarbeiter bei Trypanosomeninfektionen und bei Pneumokokkeninfektionen[1]) weit ausgesprochenere Resultate, als sie mit Chinin und Hydrochinin erzielt werden.

Dies ist der gegenwärtige Stand dieser Untersuchungen. Selbstverständlich erscheinen sie noch weiterhin entwicklungsfähig und ohne das Gebiet der gesicherten Tatsachen und der bis jetzt gewonnenen Vorstellungen über die Wirksamkeit der verschiedenen Seitenketten zu verlassen, darf man annehmen, dass eine Verbindung, in welcher die sekundäre Alkoholgruppe[2]) durch ein Alkyl substituiert ist, den nächsten Schritt darstellen dürfte bei den Versuchen, die Wirkung des wertvollen Alkaloids zu erhöhen, welches auf diese Weise z. B. drei aktive Aethylgruppen besitzen könnte.

---

1) Morgenroth und Halberstaedter, Diese Wochenschr., 1911, Nr. 34. — Morgenroth und Levy, Diese Wochenschr., 1911, Nr. 34 u. 44. — Morgenroth und Kaufmann, Zschr. f. Immun.Forsch., 1912, Bd. 15, H. 6 u. 1913, Bd. 18, H. 2. — Gutmann, Zschr. f. Immun.Forsch., 1912, Bd. 15, H. 6. — Ginsberg und Kaufmann, Klin. Mbl. f. Aughlk., Juni 1913. — Tugendreich und Russo, Zschr. f. Immun.Forsch., 1913, Bd. 19, H. 2. — Vergl. ferner: A. E. Wright, Lancet v. 14. und 20. Dez. 1912, Neufeld und Engwer, Diese Wochenschr., 1912, Nr. 50, Engwer, Zschr. f. Hyg., 1912, Bd. 73, Boehncke, M. m. W., 1913, No. 8, Neufeld und Schiemann, Zbl. f. Bakt. (Ref.), Bd. 57, Nr. 14/22.

2) Mit diesen Anschauungen stehen die Ergebnisse, die Julie Cohn in Morgenroth's Laboratorium erhalten hat, nicht in Widerspruch, da aus diesen nur hervorgeht, dass die sekundäre Alkoholgruppe keinen entscheidenden Einfluss auf die trypanocide Wirkung der Base besitzt. Es bleibt jedoch noch zu prüfen, welchen Einfluss unsere Substitution durch höhere Homologen hat.

Inzwischen ergibt sich die Notwendigkeit des systematischen Studiums der Wirkung des neuen Präparats auf die Malaria, die stets das natürliche Gebiet für die vergleichende Untersuchung von Chininderivaten bildet. Dieses Studium bildete auch die Grundlage für die weiteren Untersuchungen, welche der eine von uns[1]) über die Wirkung des Aethylhydrocuprein bei Mittelmeerfieber angestellt hat. Das systematische Studium konnte und musste beim Menschen ausgeführt werden, nachdem frühere Untersuchungen über die Wirkung des Aethylhydrocuprein bei der Pneumonie seine relative Unschädlichkeit gezeigt hatten und weil speziell bei der Malaria auch die Versuche an den malariaähnlichen Infektionen der Vögel niemals einen direkten Schluss auf die Verhältnisse beim Menschen zulassen.

Wir teilen im folgenden die Resultate mit, die wir bei 49 Malariafällen erhalten haben. Ein Teil der Fälle (1—27) bezieht sich auf Kranke, die seinerzeit in unserer Klinik behandelt und von dem einen von uns (Izar) beobachtet wurden. Die anderen wurden von Dr. R. Nicosia in dem „Dispensario" von Paternò, einer inmitten einer Malariagegend gelegenen Stadt beobachtet[2]).

Wir geben im folgenden die Angaben der Kranken über die Chininmenge, welche sie bei innerlicher Darreichung oder Injektion erhalten haben, nur dann wieder, wenn sie uns besonders wichtig erscheinen; dieselben sind in der Regel so unsicher, dass detaillierte Angaben wertlos sein dürften. Aethylhydrocuprein hydrochloricum (Optochin hydrochloricum) wird in den Krankengeschichten und Kurven mit Ae bezeichnet, während Ch Chininbichlorhydrat bedeutet. Die Chinininjektionen erfolgten stets intramuskulär. Der positive (♁) resp. negative (♁) Parasitenbefund ist in den Kurven angegeben. Die Milzgrenzen werden der Kürze halber nicht angegeben; wir teilen die Milztumoren in drei Kategorien ein:

1. Palpabel = die Milz überragt den Rippenbogen nur bei tiefen Inspirationen;
2. Gut palpabel, gross = die Milz überragt den Rippenbogen um zwei Querfinger.
3. Sehr gross = die Milz überragt den Rippenbogen um vier Querfinger oder mehr.

Wir lassen nun die Krankengeschichten folgen:

Fall 1. A. E., 19 Jahre alt, Drechsler in Catania, Frische Infektion. Seit 7 Tagen mit intermittierendem Fieber von Quartanatypus erkrankt, innerlich mit Chinin ohne Resultat behandelt. Milz palpabel. Diagnose klinisch und mikroskopisch: Quartana.

Pat. erhält am 11., 12. und 13. VII. 1,5 g Ae pro die in drei Pulvern um 4, 8 und 12 Uhr.

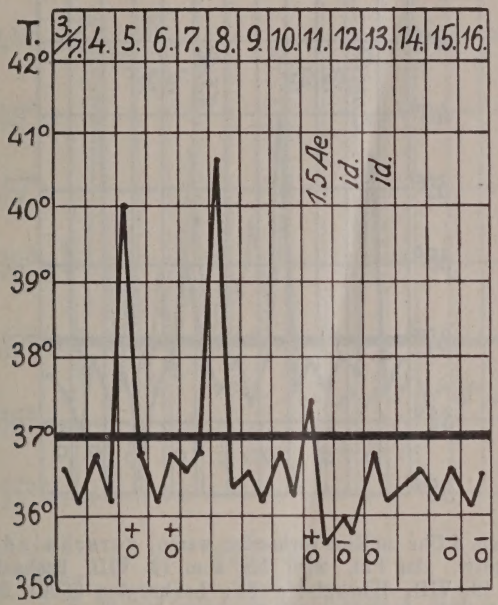
---

1) Izar, Patologica, 1913, Nr. 121.

2) Das Aethylhydrocuprein hydrochloricum (Optochin hydrochloricum) wurde uns von den Vereinigten Chininfabriken Zimmer & Co. in Frankfurt a. M. freundlichst zur Verfügung gestellt.

Es tritt kein Fieberanfall mehr auf. Die Parasiten, die am 11. VII. spärlich sind, verschwinden definitiv am 12. VII. 15. VII.: Milz nicht mehr palpabel. (Kurve 1).

Kurve 1.



Fall 2. M. M., 35 Jahre alt, Hirt in Catania. Primäre Infektion. Seit 11 Tagen mit intermittierendem Fieber von Quartanatypus erkrankt, mit Ch per os ohne Resultat behandelt. Milz palpabel. Klinische und mikroskopische Diagnose: Quartana.

Am 9., 10. und 11. VII. zwei Injektionen von 0,5 g Ch pro die, ohne Einfluss auf den Fieberverlauf und den Blutbefund. Am 14., 15., und 16. VII. 1,5 g Ae per os pro die in drei Pulvern um 5, 9, 1 Uhr. Der Fieberanfall, der auf den 15. VII. fallen sollte, ist kaum angedeutet durch eine leichte Temperatursteigerung ohne Frost; die Parasiten verschwinden definitiv aus dem Blut am 16. VII.

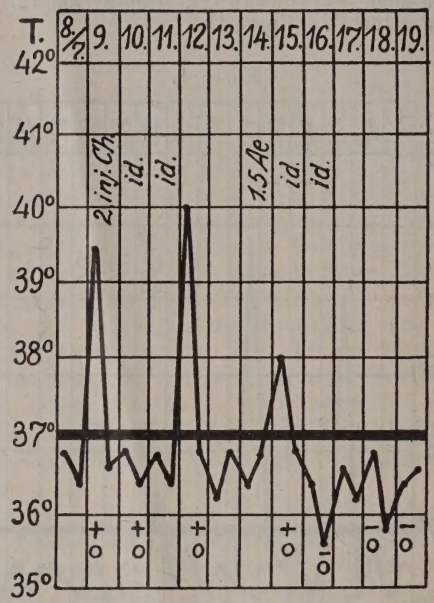
Der Pat. wurde beobachtet bis zum 30. VII.; die Milz ist nicht mehr palpabel. (Kurve 2).

Fall 3. M. S., 42 Jahre alt, Maurer in Catania. Primäre Infektion. Seit 24 Tagen Quotidiana mit starkem Schüttelfrost. Intensive Chininbehandlung per os und durch Injektion ohne Resultat. Am 26. VII. schwere Anämie, Zunge belegt, Milz sehr gross. Hämoglobin 60; Leukocyten 7500; Erythrocyten 2400000. Klinische und mikroskopische Diagnose: Doppelte Tertiana.

27. und 28. VII. zwei Injektionen von 0,5 g Ch pro Tag. 29. VII. drei Injektionen. Das Fieber besteht fort. Blutuntersuchungen am 31. VII. und 1. VIII. zeigen zahlreiche Tertianaformen. Am 2., 3. und 4. VIII. 1,5 g Ae pro die in drei Pulvern um 12, 4 und 8 Uhr.

Es erscheint kein Fieberanfall mehr. Die Parasiten, welche

Kurve 2.



am 2. VIII. um 4 Uhr im Blut vorhanden waren, verschwinden am Tage darauf definitiv. Der Pat. wird bis zum 12. VIII. beobachtet, bleibt fieberfrei. 12. VIII. Hämoglobin 85; Leukocyten 5600; Erythrocyten 4800000. Milz kaum palpabel. (Kurve 3).

Fall 4. B. F., 34 Jahre alt, Maurer in Catania. Primärinfektion. Pat. hat seit 8 Tagen intermittierendes Fieber von Tertianatypus, ohne Erfolg mit Chinin per os behandelt. Milz palpabel und hart. Klinische und mikroskopische Diagnose: Tertiana.

Am 15., 16. und 17. VII. 2 g Ch pro die per os in vier Pulvern um 4, 8, 12 und 4 Uhr. Am 19. VII. zwei Injektionen von 0,5 g Ch. Das Fieber hält an; im Blut immer zahlreiche Parasiten. 23., 24. und 25. VII. 1,5 g Ae per os pro die in drei Pulvern um 4, 8 und 12 Uhr. Am 24. und 25. VII. fieberfrei, am 25. ohne Parasiten; Pat., der sich für geheilt hält, verlässt das Krankenhaus. (Kurve 4.)

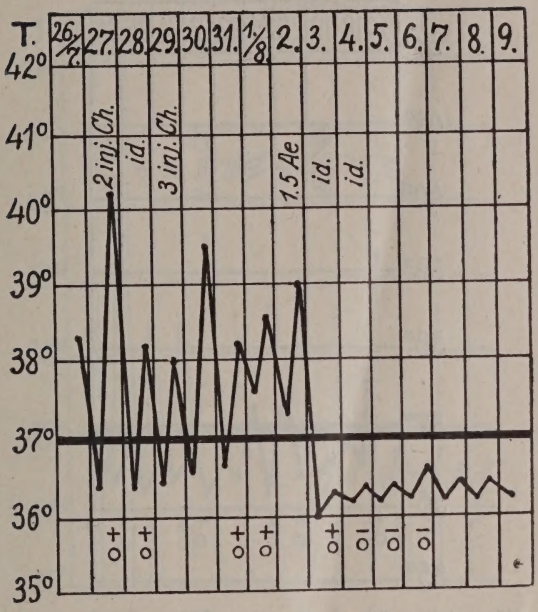
Fall 5. D. A., 41 Jahre alt, Landmann in Catania. Primäre Infektion. Seit 14 Tagen intermittierendes Fieber von Tertianatypus. Ohne Resultat mit Ch per os behandelt. Milz palpabel und hart.

Hämoglobin 75; Leukocyten 6400; Erythrocyten 3400000. Klinische und mikroskopische Diagnose: Tertiana.

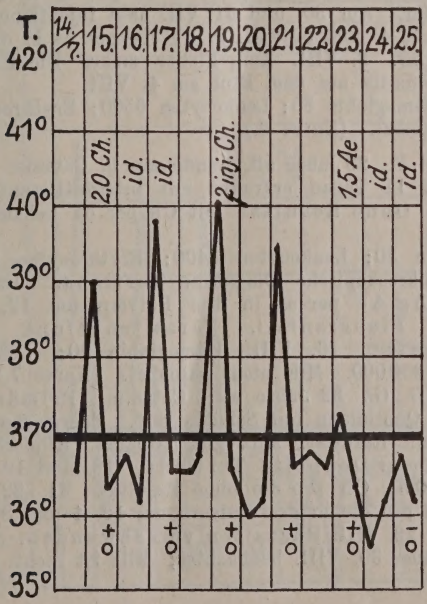
Am 19., 20. und 21. VII. 1,5 g Ae per os in drei Pulvern um 12, 4 und 8 Uhr. Kein neuer Fieberanfall. Wohlbefinden. Parasiten am 20. und 23. VII. negativ. 25. VII. Hämoglobin 85; Leukocyten 5800; Erythrocyten 4200000. Milz nicht mehr palpabel. (Kurve 5.)

Fall 6. M. S., 9 Jahre alt, Catania. Primäre Infektion; seit 18 Tagen Quotidiana mit Schüttelfrost. Intensive Chininbehandlung per os und durch Injektion ohne Resultat. Milz sehr gross

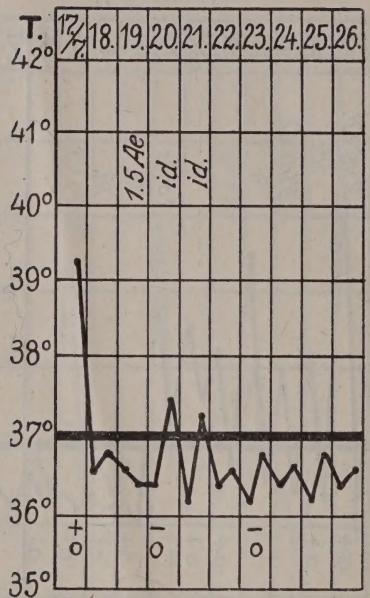
Kurve 3.



Kurve 4.



Kurve 5.



und hart. Hämoglobin 60; Leukocyten 6700; Erythrocyten 2600000. Klinische und mikroskopische Diagnose: Doppelte Tertiana.

Am 27., 28. und 29. VII. je 1,5 g Ch per os in drei Pulvern um 12, 2 und 4 Uhr. Am 30. und 31. VII. zwei Injektionen von 0,5 g Ch pro die. Am 3., 4. und 5. VIII. je 1 g Ae per os in drei Pulvern um 12, 2 und 4 Uhr. 3. VIII. Kein Fieber mehr. Die Parasiten verschwinden definitiv aus dem Blut am 4. VIII.

8. VIII. Hämoglobin 85; Leukocyten 6500; Erythrocyten 3900000. Milz kaum palpabel. (Kurve 6.)

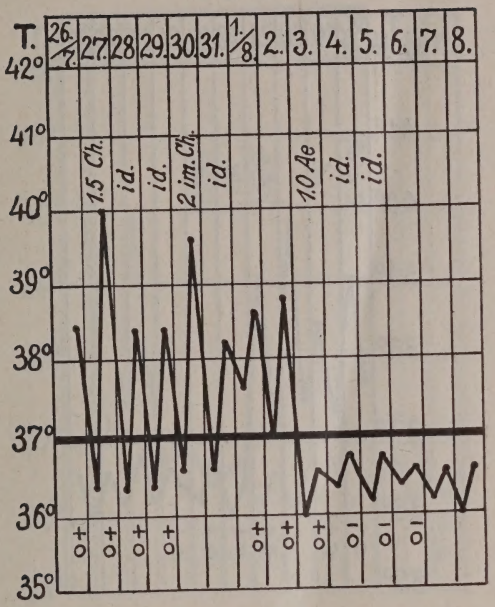
Fall 7. M. B., 29 Jahre alt, Landmann in Catania. Primäre Infektion. Seit 11 Tagen erkrankt mit intermittierendem Fieber von Tertianatypus. Ohne Resultat mit Ch per os behandelt. Milz palpabel und hart.

Hämoglobin 80; Leukocyten 5400; Erythrocyten 3600000. Klinische und mikroskopische Diagnose: Tertiana. Am 13., 14. und 15. VIII. je 1,5 g Ae per os in drei Pulvern um 12, 4 und 8 Uhr. Kein neuer Fieberanfall. Parasitenbefund am 14. und 16. VIII. negativ. 16. VIII. Hämoglobin 90; Leukocyten 6300; Erythrocyten 4300000. Milz nicht palpabel. (Kurve 7.)

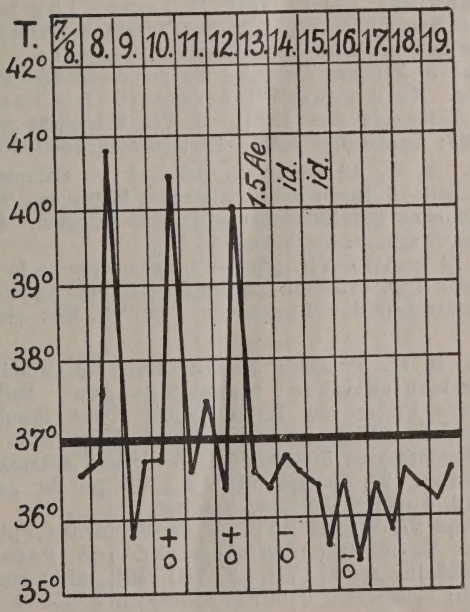
Fall 8. G. G., 32 Jahre alt, Catania. Primäre Infektion; seit 14 Tagen Quotidiana mit Schüttelfrost. Energische Chininbehandlung per os ohne Resultat. Milz gut palpabel. Klinische und mikroskopische Diagnose: Doppelte Tertiana. 18. und 19. VIII. zwei Injektionen von 0,5 g Ch pro die ohne Resultat. 21, 22. und 23. VIII. 1,5 g Ae per os pro die in drei Pulvern um 12, 4 und 8 Uhr. 21. VIII. Wohlbefinden. 22. VIII. Parasiten verschwunden, Apyrexie.

Wird bis zum 30. VIII. beobachtet; Milz ist nicht mehr palpabel. (Kurve 8.)

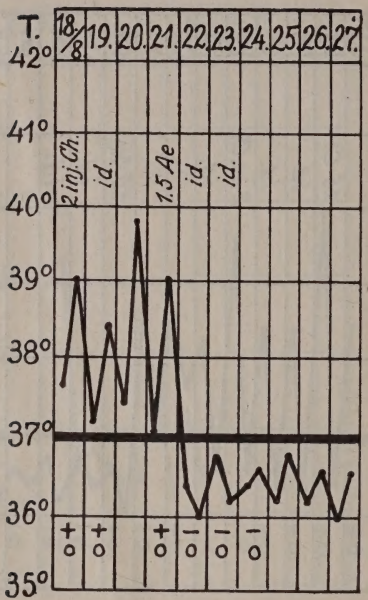
Kurve 6.



Kurve 7.



Kurve 8.



Fall 9. Di B. A., 31 Jahre alt, Landmann in Catania. Primäre Infektion; intermittierendes Fieber von Tertianatypus seit 16 Tagen. Chininbehandlung per os seit 12 Tagen, 1,5 g pro die. Milz palpabel, hart. Hämoglobin 70; Leukocyten 11 000; Erythrocyten 3 900 000. Klinische und mikroskopische Diagnose: Tertiana.

3., 4. und 5. VII. pro die 1,5 g Ae per os in drei Pulvern um 8, 12 und 4 Uhr. Kein neuer Fieberabfall. Die Parasiten verschwinden definitiv am 4. VII. 9. VII. Milz nicht mehr palpabel. Hämoglobin 85; Leukocyten 8300; Erythrocyten 4 600 000. (Kurve 9.)

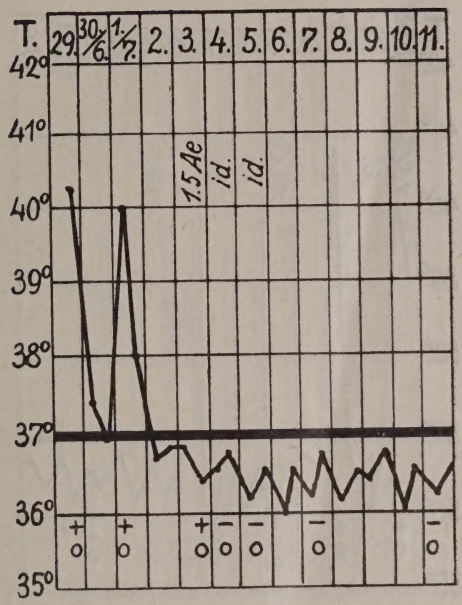
Fall 10. A. E., 49 Jahre alt, Schmied in Catania. Primäre Infektion. Seit 13 Tagen intermittierendes Fieber von Tertianatypus. Mit Ch per os ohne Resultat behandelt. Milz palpabel. Klinische und mikroskopische Diagnose: Tertiana.

Am 23., 24. und 25. VII. pro die 1,5 g Ae per os in drei Pulvern um 12, 4 und 8 Uhr. 23. VII. Euphorie. 24. VII. Apyrexie, definitives Verschwinden der Parasiten. 28. VII. Milz nicht palpabel. (Kurve 10.)

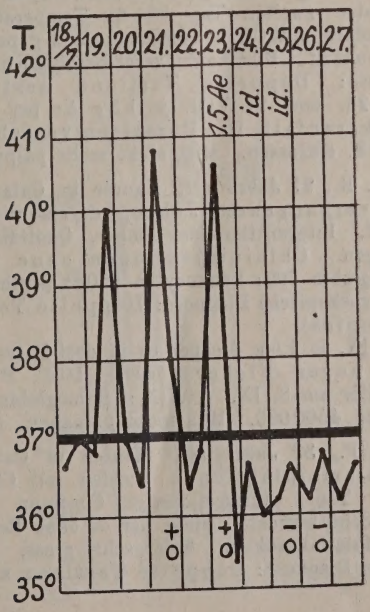
Fall 11. M. F., 19 Jahre alt, Landmann in Catania. Wiederholte Malariainfektionen vorausgegangen. Seit 20 Tagen intermittierendes Fieber von Tertianatypus. Ohne Resultat mit Ch per os behandelt. Milz sehr gross, hart. Hämoglobin 70; Leukocyten 5800; Erythrocyten 3 000 000. Klinische und mikroskopische Diagnose: Tertiana. 21. und 22. VII. 1,5 g Ch pro die per os in drei Pulvern um 12, 4 und 8 Uhr ohne Resultat.

25., 26. und 27. VII. je 1,5 g Ae per os in drei Pulvern um 12, 4 und 8 Uhr. Kein Fieberanfall mehr. Die Parasiten verschwinden definitiv am 27. VII. 2. VIII. Milz nicht mehr palpabel; Hämoglobin 85; Leukocyten 6100; Erythrocyten 4 500 000. (Kurve 11.)

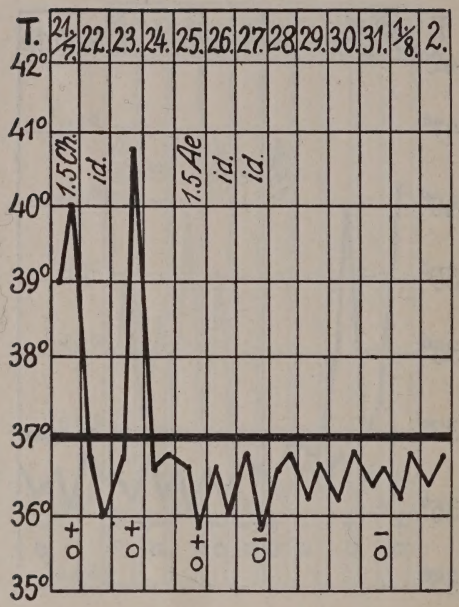
Kurve 9.



Kurve 10.



Kurve 11.



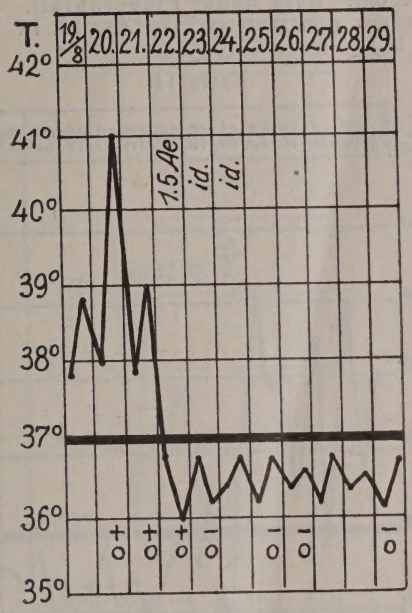
Fall 12. R. F., 54 Jahre alter Steinhauer in Catania. Primäre Infektion. Seit 12 Tagen Continua mit abendlichen Steigerungen und Schüttelfrost. Jeden zweiten Tag ist die Temperatursteigerung ausgeprägter. Behandelt mit Chininjektion (1 g pro die 4 Tage hindurch) ohne Resultat. Milz kaum vergrössert. Klinische und mikroskopische Diagnose: Doppelte Tertiana aestivo-autumnalis (Tropica). 22., 23. und 24. VIII. je 1,5 g Ae per os in 3 Pulvern. Kein neuer Fieberanfall. Die Parasiten verschwinden definitiv am 23. VIII. 7. IX. entlassen. Milz nicht mehr palpabel. (Kurve 12.)

Fall 13. P. R., 21 Jahre alt, Maurer in Catania. Tertianainfektion im vergangenen Jahre, durch wiederholte Chininjektionen geheilt. Intermittierendes Fieber, Quotidiana mit Schüttelfrost seit 17 Tagen. Chininjektionen ohne Resultat. Milz sehr gross. Hämoglobin 700; Leukocyten 5200; Erythrocyten 3200000. Klinische und mikroskopische Diagnose: Doppelte Tertiana aestivo-autumnalis (Tropica).

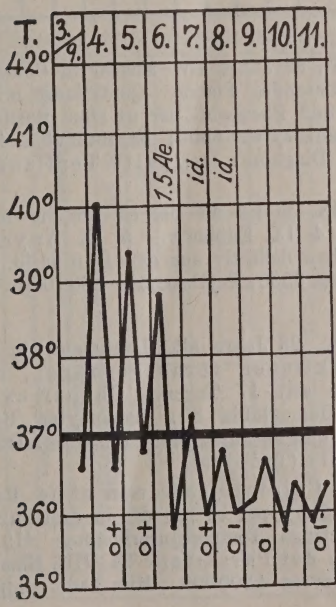
6., 7. und 8. IX. je 1,5 g Ae per os in drei Pulvern um 9, 12 und 3 Uhr. Kein neuer Fieberanfall. Die Parasiten verschwinden definitiv am 8. IX. 11. IX.: Hämoglobin 85; Leukocyten 5300; Erythrocyten 4500000. Milz nicht palpabel. (Kurve 13.)

Fall 14. O. P., 39 Jahre alt, Maurer in Catania. Frühere wiederholte Malariainfektionen wurden mit Chinin per os behandelt. Seit 11 Tagen unregelmässige Continua mit abendlichen Steigerungen und Schüttelfrost. Chinin per os ohne Resultat. Aussehen eines chronisch Malariakranken. Milz sehr gross, hart. Klinische und mikroskopische Diagnose: Doppelte Tertiana aestivo-autumnalis (Tropica).

Kurve 12.

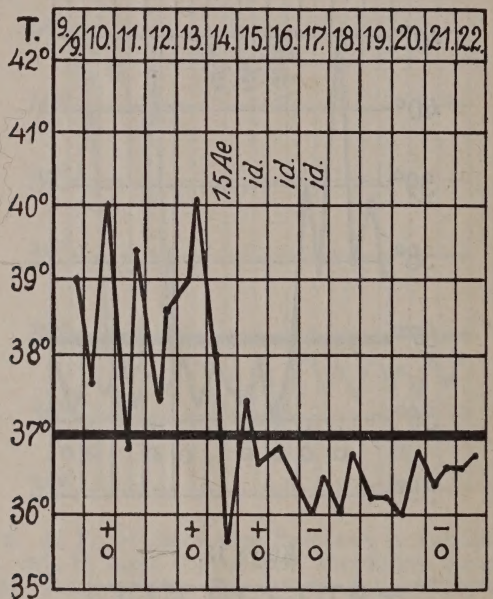


Kurve 13.



Am 14., 15., 16. und 17. IX. je 1,5 g Ae per os pro die in drei Pulvern um 6, 10 und 2 Uhr. Kein neuer Fieberanfall. Die Parasiten verschwinden aus dem Blut am 17. IX. 22. IX. Milz kaum palpabel. (Kurve 14.)

Kurve 14.



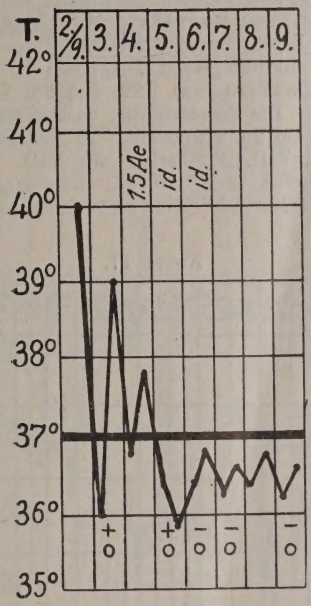
Fall 15. S. T., 32 Jahre alt, Maurer in Catania. Primäre Infektion. Intermittierendes Fieber. Quotidiana mit Schüttelfrost seit 6 Tagen. Chinin und Phenocoll per os ohne Resultat. Milz palpabel. Hämoglobin 85; Leukocyten 6300; Erythrocyten 4200000. Klinische und mikroskopische Diagnose: Doppelte Tertiana aestivo-autumnalis (Tropica).

4., 5. und 6. IX. je 1,5 Ae per os pro die in drei Pulvern um 12, 4 und 8 Uhr. 4. IX. Euphorie. 5. IX. Apyrexie. Die Parasiten verschwinden definitiv aus dem Blut am 6. IX. 10. IX. Hämoglobin 85; Leukocyten 6500; Erythrocyten 4800000. Milz nicht palpabel. (Kurve 15.)

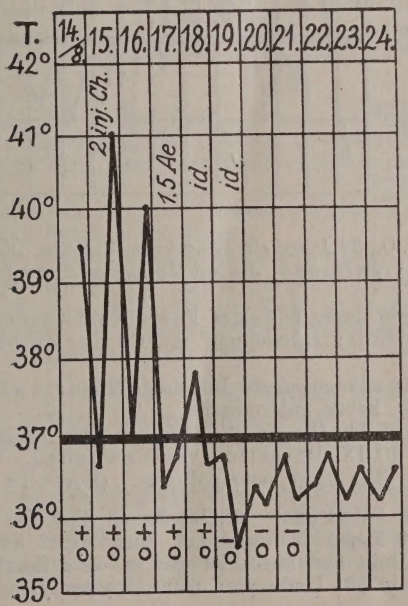
Fall 16. A. F., 23 Jahre alt, Landmann in Catania. Wiederholte Malariainfektionen vorausgegangen, mit Ch per os behandelt. Quotidiana seit 17 Tagen. Ch per os ohne Resultat. Milz sehr gross. Hämoglobin 80; Leukocyten 8400; Erythrocyten 3600000. Klinische und mikroskopische Diagnose: Doppelte Tertiana aestivo-autumnalis (Tropica).

15. VIII. zwei Chininjektionen ohne Resultat. 17., 18. und 19. VIII. je 1,5 g Ae per os pro die in drei Pulvern um 12, 4 und 8 Uhr. 18. VIII. geringe Temperaturerhöhung. 19. VIII. Apyrexie und Verschwinden der Parasiten. 24. VIII. Hämoglobin 85; Leukocyten 5600; Erythrocyten 4200000. Milz kaum palpabel. (Kurve 16.)

Kurve 15.



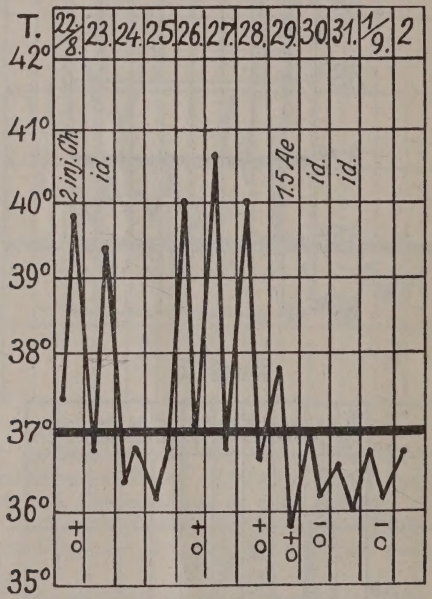
Kurve 16.



Fall 17. O. P., 38 Jahre alt, Händler, Catania. Primäre Infektion. Intermittierendes Fieber. Quotidiana seit 22 Tagen. Chininbehandlung per os ohne Resultat. Milz palpabel. Hämoglobin 75; Leukocyten 10 500. Erythrocyten 3 200 000.

Klinische und mikroskopische Diagnose: Doppelte Tertiana aestivo-autumnalis (Tropica). 22. und 23. VIII. zwei Injektionen von 0,5 g Ch pro die. Die Fieberanfälle, welche am 24. und 25. ausgeblieben waren, treten am 26. wieder auf. 29., 30. und 31. VIII. 1,5 g Ae pro die per os. 29. VIII. Euphorie. 30. VIII. Apyrexie. Verschwinden der Parasiten. 15. IX. Hämoglobin 85; Leukocyten 8200; Erythrocyten 4 200 000. Milz nicht mehr palpabel. (Kurve 17.)

Kurve 17.



Fall 18. C. O., 32 Jahre alt, Landmann, Catania. Früher wiederholte Malariainfektionen, die mit Ch per os und mit Injektionen behandelt wurden.

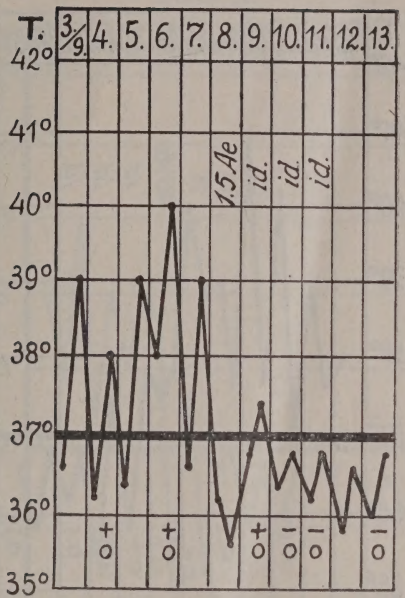
Seit 34 Tagen unregelmässiges Fieber, bald Continua, bald intermittierende Quotidiana; Behandlung mit Ch per os ohne Resultat; Milz sehr gross.

Klinische und mikroskopische Diagnose: Malaria aestivo-autumnalis (Tropica), Febris subcontinua.

8., 9., 10. und 11. IX. pro die 1,5 g Ae per os in drei Pulvern. 8. IX. Euphorie. 10. IX. Parasiten verschwunden. Wird beobachtet bis zum 17. IX. Milz nicht mehr palpabel. (Kurve 18.)

Fall 19. E. F., 22 Jahre alt, Landmann, Catania. Primäre Infektion. Seit 9 Tagen Continua mit abendlichen Steigerungen und Schüttelfrost. Chinin und Phenocoll per os ohne Resultat. Milz palpabel. Hämoglobin 80; Leukocyten 6300; Erythrocyten 4 100 000.

Kurve 18.



Klinische und mikroskopische Diagnose: Malaria aestivo-autumnalis (Tropica), Febris subcontinua. 26., 27., 28. und 29. X. täglich 1,5 g Ae per os in drei Pulvern, um 12, 4 und 8 Uhr. 27. X. Wohlbefinden. 29. X. Apyrexie, Verschwinden der Parasiten. 4. XI. Hämoglobin 25; Leukocyten 6000; Erythrocyten 4 900 000. Milz nicht palpabel. (Kurve 19.)

Fall 20. J. E., 28 Jahre alt, Maurer, Catania. Primäre Infektion; seit 9 Tagen irreguläre Continua mit abendlichen Steigerungen und Schüttelfrost, ohne Erfolg mit Chinin und Aspirin behandelt. Milz palpabel, hart.

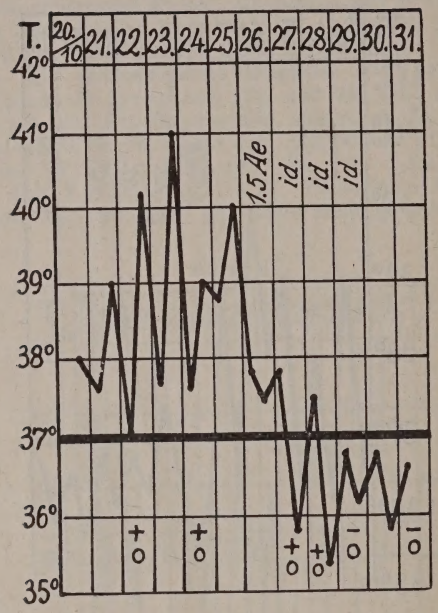
Klinische und mikroskopische Diagnose: Malaria aestivo-autumnalis (Tropica), Febris subcontinua.

12. und 13. IX. zwei Injektionen von Chinin ohne Resultat. 17., 18., 19. und 20. IX. täglich 1,5 g Ae per os in drei Pulvern um 4, 8 und 12 Uhr. Plötzlicher Temperaturabfall unter die Norm, Wohlbefinden. Verschwinden der Parasiten am 20. IX. 12. X. Milz nicht mehr palpabel. (Kurve 20.)

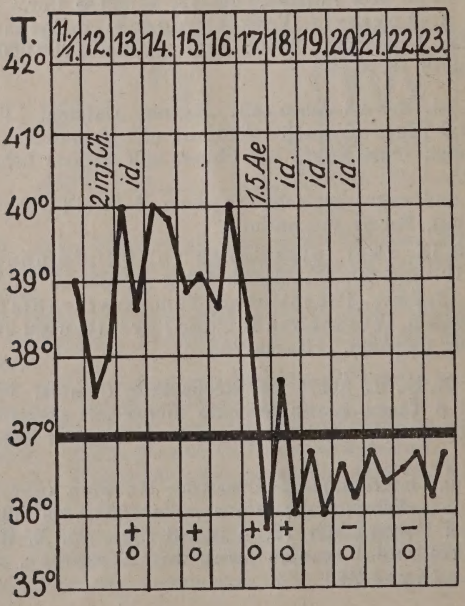
Fall 21. N. E., 27 Jahre alt, Mechaniker, Catania. Primäre Infektion. Seit 8 Tagen kontinuierliches Fieber mit abendlichen Steigerungen und Schüttelfrost. Mit Ch per os ohne Resultat behandelt. Milz gut palpabel.

Klinische und mikroskopische Diagnose: Malaria aestivo-autumnalis (Tropica), Febris subcontinua. Vom 25. bis 30. X. täglich 1,5 g Ae in drei Pulvern um 12, 4 und 8 Uhr. 25. X. Wohlbefinden. 27. X. Apyrexie und Verschwinden der Parasiten. 5. XI. Milz nicht palpabel. (Kurve 21.)

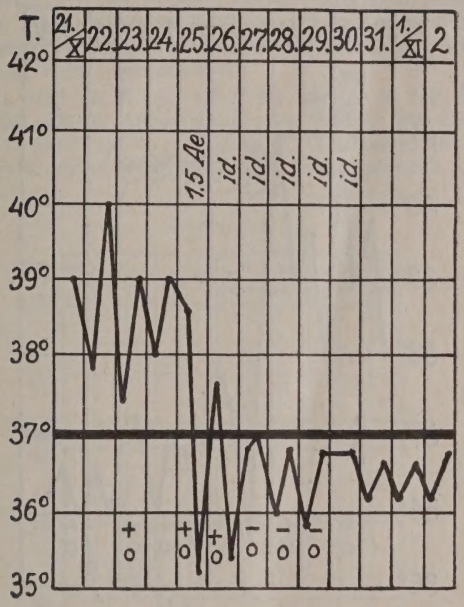
Kurve 19.



Kurve 20.



Kurve 21.



Fall 22. A. P., 40 Jahre alt, Landmann, Catania. Früher wiederholte Malariainfektionen, mit Ch per os behandelt. Seit 22 Tagen Continua mit abendlichen Steigerungen und Schüttelfrost. Chinin per os ohne Erfolg. Aussehen eines chronischen Malariakranken. Milz sehr gross. Hämoglobin 60; Leukocyten 8500; Erythrocyten 2 900 000.

Klinische und mikroskopische Diagnose: Malaria aestivo-autumnalis (Tropica), Febris subcontinua.

20. und 21. X. zwei Injektionen von Chinin pro die ohne Resultat.

24., 25., 26. und 27. X. je 1,5 g Ae per os in drei Pulvern um 12, 4 und 8 Uhr. 23. X. Wohlbefinden. 26. X. Apyrexie. 27. X. Verschwinden der Parasiten. 30. X. Hämoglobin 75. Leukocyten 8200, Erythrocyten 3 500 000.

13. XI. Milz in normalen Grenzen. (Kurve 22.)

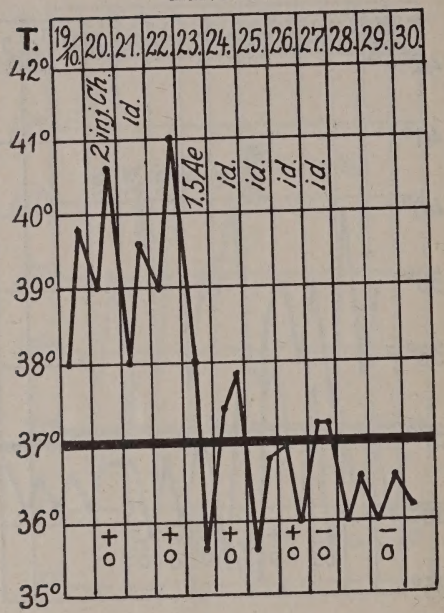
Fall 23. N. P., 29 Jahre alt, Schuhmacher, Catania. Primäre Infektion. Seit 21 Tagen Continua mit unregelmässigen Steigerungen und Schüttelfrost. Chinin und Antipyretica ohne Erfolg. Status typhosus. Zunge belegt. Milz gut palpabel.

Klinische und mikroskopische Diagnose: Malaria aestivo-autumnalis (Tropica), Febris subcontinua. 7., 8., 9. und 10. IX. je 1,5 g Ae per os in drei Pulvern um 9, 1 und 5 Uhr.

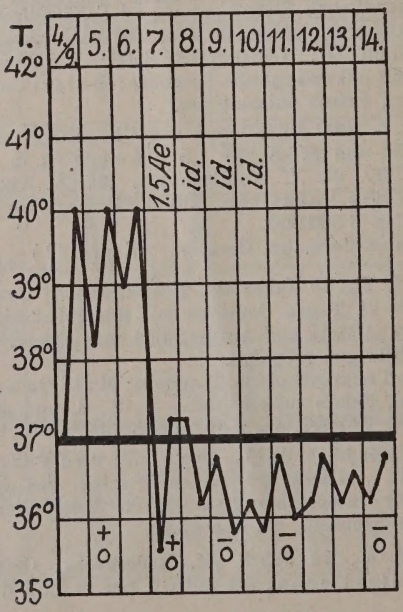
7. IX. Wohlbefinden. 9. IX. Apyrexie und Verschwinden der Parasiten. Pat. verlässt auf seinen Wunsch das Krankenhaus am 14. IX. Bei einer Untersuchung am 15. X. keine Fieberanfälle mehr. Milz in normalen Grenzen. (Kurve 23.)

Fall 24. M. A., 12 Jahre alt, Bauernsohn, Catania. Wiederholte Malariainfektionen, die mit Ch per os und durch Injektionen

Kurve 22.



Kurve 23.



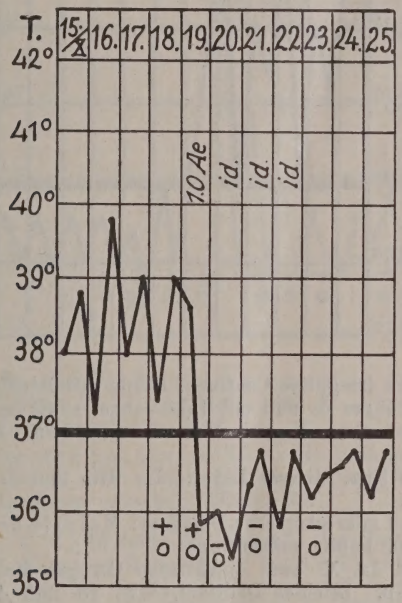
behandelt wurden. Seit 17 Tagen Continua mit abendlichen Steigerungen und Frost. Ch per os ohne Erfolg. Milz sehr gross.

Hämoglobin 70; Leukocyten 6000; Erythrocyten 3 400 000.

Klinische und mikroskopische Diagnose: Malaria aestivo-autumnalis (Tropica), Febris subcontinua.

19., 20., 21. und 22. X. je 1,0 g Ae per os in drei Pulvern um 12, 4 und 8 Uhr. 19. X. Allgemeinbefinden besser. 20. X. Apyrexie und Verschwinden der Parasiten. 29. X. Hämoglobin 85; Leukocyten 5200; Erythrocyten 4 800 000. Milz kaum palpabel. (Kurve 24.)

Kurve 24.

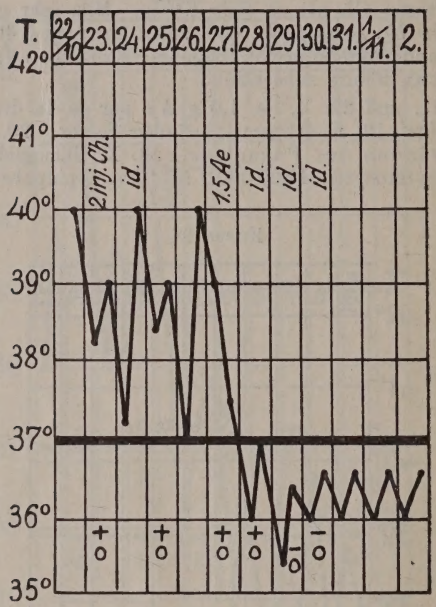


Fall 25. O. P., 53 Jahre alt, Landmann, Catania. Früher wiederholte Malariainfektionen, die mit Ch per os und durch Injektion behandelt wurden. Seit 7 Tagen Continua mit abendlichen Steigerungen und Frost. Mit Ch per os ohne Erfolg behandelt. Pat. bietet das Bild eines chronischen Malariakranken. Milz sehr gross. Hämoglobin 70; Leukocyten 8300; Erythrocyten 3 400 000.

Klinische und mikroskopische Diagnose: Malaria aestivo-autumnalis (Tropica), Febris subcontinua. 23. und 24. X. zwei Injektionen von Ch pro die ohne Resultat. 27., 28., 29. und 30. X. je 1,5 g Ae per os in drei Pulvern um 12, 4 und 8 Uhr. 27. X. Euphorie. 28. X. Apyrexie. 29. X. Parasiten verschwunden. 1. XI. Hämoglobin 80; Leukocyten 9300; Erythrocyten 3 800 000. Milz etwas verkleinert. (Kurve 25.)

Fall 26. L. R., 60 Jahre alt, Landmann, Catania. Früher wiederholte Malariainfektionen, die mit Chinin per os und durch Injektion behandelt worden.

Kurve 25.



Seit 32 Tagen irreguläre Continua, häufig mit leichtem Frost, ohne Resultat mit Ch per os und mit Injektionen, sowie mit Phenocoll behandelt. Bild des chronischen Malariakranken. Status typhosus. Zunge belegt.

Grosse harte Milz. Grosse Leber. Im Urin Spuren von Albumen, hyaline Cylinder.

Klinische und mikroskopische Diagnose: Malaria aestivo-autumnalis (Tropica), Febris subcontinua.

12., 13. und 14. X. zwei Injektionen Ch pro die. Das Fieber bleibt bestehen. Leichtes Delirium. 17., 18. und 19. X. je 1,0 g Ae pro die in drei Pulvern um 12, 4 und 8 Uhr.

17. X. Euphorie. 19. X. Apyrexie, Verschwinden der Parasiten. 20. X. 1,5 Ae in drei Pulvern. Albumen und Cylinder im Harn verschwunden. 28. X. Hämoglobin 65; Leukocyten 6400; Erythrocyten 3 500 000.

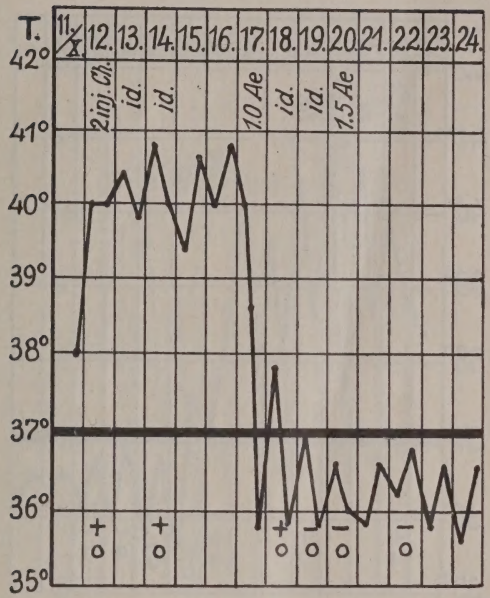
Milz erheblich verkleinert. (Kurve 26.)

Fall 27. A. S., 19 Jahre alt, Landmann, Catania. Früher wiederholte Malariainfektionen, mit Chinin per os und Injektionen behandelt. Seit 9 Tagen Continua mit abendlichen Temperatursteigerungen und Schüttelfrost, mit Chinin ohne Resultat behandelt. Aussehen eines chronischen Malariakranken. Milz sehr gross, hart. Hämoglobin 75; Leukocyten; 5800; Erythrocyten 3 200 000.

Klinische und mikroskopische Diagnose: Malaria aestivo-autumnalis (Tropica), Febris subcontinua.

21. und 22. X. 1,5 g Ch pro die per os in drei Pulvern, um 12, 2 und 4 Uhr. 23. und 24. X. zwei Injektionen Ch pro die. Das Fieber besteht unverändert weiter.

Kurve 26.



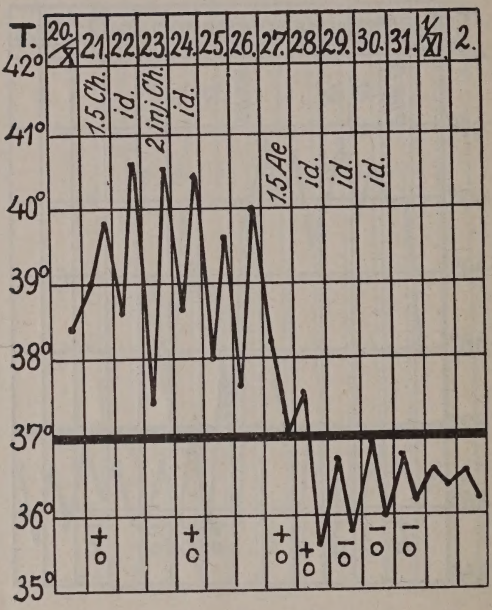
27., 28., 29. und 30. X. je 1,5 g Ae per os in drei Pulvern um 12, 2 und 4 Uhr. 27. X. Euphorie. 29. X. Apyrexie und Verschwinden der Parasiten.

Der Kranke wird bis zum 9. XI. in Beobachtung gehalten, ohne Fieberanfall. 2. XI. Hämoglobin 85; Leukocyten 5300; Erythrocyten 4 500 000. Milz kaum palpabel. (Kurve 27.)

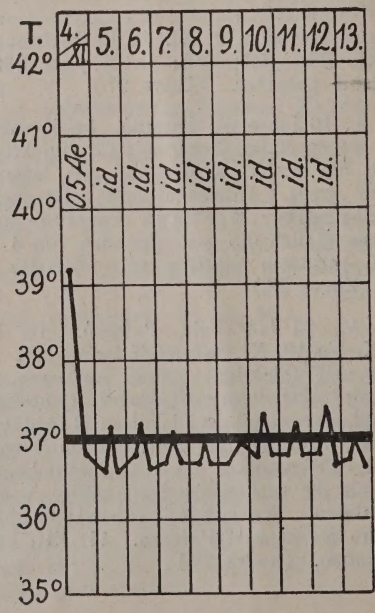
Fall 28. C. S., 10 Jahre alt, Paternò. Im Krankenhaus behandelt vom 1. bis 10. X. wegen Malariafieber mit Ch (Injektion). Geheilt entlassen. Stellt sich am 4. XI. wieder vor mit intermittierender Quotidiana. Milz sehr gross. Klinische und mikroskopische Diagnose: Rückfall von doppelter Tertiana aestivo-autumnalis. Ae während zwölf Tagen täglich 0,5 g in Perioden von 4 Tagen mit einem Tag Pause. 22. XI. entlassen mit Milz von normaler Grösse und bei bestem Befinden. (Kurve 28.)

Fall 29. A. A., 23 Jahre alt, Paternò. Im Krankenhaus behandelt vom 30. X. bis 10. XI. wegen Malariafieber, nach energischer Chininkur (per os und Injektion) geheilt entlassen. Stellt sich am 18. XI. wieder vor mit intermittierender Quotidiana. Milz palpabel. Klinische und mikroskopische Diagnose: Recidiv von doppelter Tertiana aestivo-autumnalis. 20. XI. nach Darreichung von 0,5 g Ae um 9 Uhr ist der Fieberanfall, der kurz darauf beginnt, von viel geringerer Intensität als die vorhergehenden Anfälle. Vom 21. bis 23. XI. je 1,5 g in drei Pulvern. Kein Fieberanfall mehr. Vom 25. bis 28. XI. noch 1 g pro die in zwei Pulvern. 11. XII. entlassen bei vollständigem Wohlbefinden. (Kurve 29.)

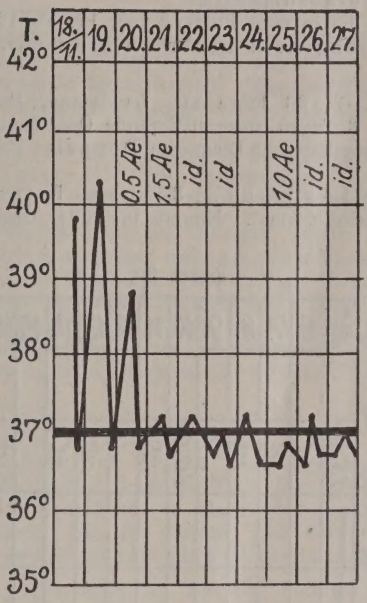
Kurve 27.



Kurve 28.



Kurve 29.



Fall 30. N. C., 18 Jahre alt, Landmann, Paternò. Wurde im Krankenhaus behandelt vom 1. bis 13. X. Nach intensiver Chininbehandlung per os und Injektion anscheinend geheilt entlassen.

25. X. Pat. stellt sich wegen Rückfalls im Dispensarium vor und wird am 4. XI. von neuem ins Krankenhaus aufgenommen. Grosse, harte Milz. Klinische und mikroskopische Diagnose: Recidiv von doppelter Tertiana aestivo-autumnalis. Beginn der Kur am 5. XI. mit 1,5 g Ae pro die in drei Pulvern um 5, 6, 7 Uhr. Kein Fieberanfall mehr. Am 6., 7., 8. XI. von neuem dieselbe Dosis Ae in derselben Weise. Dann wird die Dosis auf 1 g pro die reduziert während drei Perioden von 2 Tagen mit einem Tag Pause.

Kein neuer Anfall. Die Milz ist am 6. Behandlungstage nicht mehr palpabel. Am 22. XI. entlassen in vollständigem Wohlbefinden. Bis jetzt fieberfrei. (Kurve 30.)

Fall 31. L. A. M. V., 16 Jahre alt, Landmann, Paternò. Früher wiederholte Malariainfektionen, energisch mit Chinin behandelt (Injektion). 5 Tage nach der letzten Chininjektion Wiederauftreten von intermittierender Quotidiana. Grosse Milz. Klinische und mikroskopische Diagnose: Rückfall von doppelter Tertiana aestivo-autumnalis. Ae 1,0 g pro die in 3 Pulvern während 5 Tagen. Vom ersten Tage der Behandlung an kein neuer Anfall mehr. Milz verkleinert sich.

Fall 32. R. R., 40 Jahre alt, Bäuerin, Paternò. Wiederholte vorausgehende Malariainfektionen, energisch mit Chinin behandelt (per os und Injektion). 6 Tage nach der letzten Chininjektion beginnt wieder eine intermittierende Quotidiana. Milz palpabel.

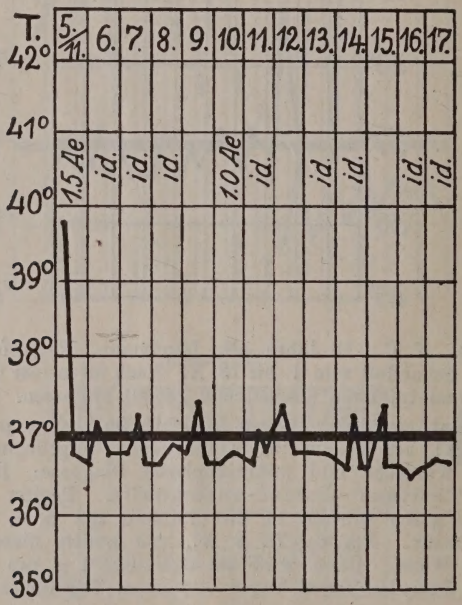
Klinische und mikroskopische Diagnose: Rückfall von doppelter Tertiana aestivo-autumnalis.

Ae 1,0 g pro die in zwei Pulvern vom 17. bis 19. XI. Nach der ersten Darreichung kein neuer Anfall mehr. Milz nicht mehr palpabel.

Fall 33. C. G., 36 Jahre alt, Landmann, Paternò. Primäre Infektion, seit 3 Tagen intermittierende Quotidiana. Milz palpabel. Klinische und mikroskopische Diagnose: Doppelte Tertiana aestivo-autumnalis.

7., 8. IX. Ae 1,5 g pro die in 3 Pulvern. Letzter Fieberanfall am 7. IX. Milz wird normal. Nimmt in voller Gesundheit die Arbeit wieder auf.

Kurve 30.



Fall 34. P. G., 30 Jahre alt, Landmann, Paternò. Primäre Infektion. Seit 5 Tagen intermittierendes Fieber vom Tertianatypus. Mit ungenügenden Chinindosen behandelt. Grosse Milz. Klinische und mikroskopische Diagnose: Tertiana aestivo-autumnalis. 1,5 g Ae pro die in drei Pulvern. Der nächste Fieberanfall, der auf den 12. IX. fallen sollte, blieb aus. Kein Fieber mehr. Der Milztumor verschwindet, der Kranke kehrt zur Arbeit zurück.

Fall 35. F. C., 19 Jahre alt, Bäuerin, Paternò. Primäre Infektion. Seit 12 Tagen intermittierendes Fieber vom Tertianatypus. Behandelt mit ungenügenden Chinindosen. Grosse Milz. Klinische und mikroskopische Diagnose: Tertiana.

11., 12. IX. je 1,5 g Ae per os in 3 Pulvern mit einer Stunde Intervall. Der Fieberanfall, der auf den 11. IX. fallen sollte, bleibt aus. Kein Fieber mehr. 12. IX. Nach dem Einnehmen des letzten

Pulvers wird der Pat. von äusserst starkem Ohrensausen und Amaurose befallen. Objektiv nichts Bemerkenswertes ausser einer ausgeprägten Mydriasis. Die Störungen, die am ersten Tage intensiv waren, gehen zurück und sind nach 3 Tagen verschwunden. Milztumor verschwunden.

Der Kranke stellt sich am 11. XI. wieder mit intermittierender Quotidiana vor, die seit 3 Tagen besteht. Mässiger Milztumor. Klinische und mikroskopische Diagnose: Doppelte Tertiana aestivo-autumnalis.

Am 12., 13., 14., 16., 17., 18. XI. je 1,5 g Ae pro die in 3 Pulvern mit 4 Stunden Intervall ohne irgendwelche Störungen. Die Milz verkleinert sich und ist schliesslich nicht mehr palpabel.

Fall 36. G. M., 24 Jahre alt, Bäuerin, Paternò. Stellt sich am 14. IX. im Dispensarium vor. Seit mehr als einem Monat intermittierende Quotidiana. Energische Chininkur ohne Erfolg. Sofort nach Aussetzen der Behandlung tritt das Fieber wieder auf. Pat. zeigt sehr grosse Schwäche, Prostration, Appetitlosigkeit, erscheint in hohem Grade abgemagert, zeigt die bekannte fahle Gesichtsfarbe. Milz sehr gross. Klinische und mikroskopische Diagnose: Doppelte Tertiana aestivo-autumnalis.

Vom 15. bis 17. IX. je 1,5 g Ae in 3 Pulvern mit einer Stunde Intervall. Nach einem Tag Pause nochmals 4 Tage lang 1 g pro die in zwei Pulvern. Seit der ersten Darreichung kein Fieberanfall mehr. Nach dem zweiten Tage der Behandlung erscheint wieder Appetit, der allmählich zu einem wahren Heisshunger wird. In kurzer Zeit heben sich die Kräfte, und die Gesichtsfarbe wird normal. Die Milz verkleinert sich bis zum normalen Volumen.

Fall 37. F. C., 54 Jahre alt, Bäuerin, Paternò. Intermittierende Quotidiana. Seit 45 Tagen erfolglos mit Chinin behandelt. Erhebliche Schwäche, Appetitlosigkeit, kachektisches Aussehen. Milz sehr gross, hart. Klinische und mikroskopische Diagnose: Doppelte Tertiana aestivo-autumnalis.

An 8 aufeinanderfolgenden Tagen je 1,0 g Ae in 2 Pulvern. Von der ersten Darreichung an keine Temperatursteigerung mehr. Die Schwäche verschwindet. Der Appetit kehrt zurück. Die erdfahle Gesichtsfarbe verschwindet. Die Milz ist nach Beendigung der Behandlung nicht mehr palpabel.

Fall 38. R. C., 16 Jahre alt, Bäuerin, Paternò. Seit ungefähr einem Monat intermittierende Quotidiana. Ch in Dosis von 1,5 bis 2 g pro die bewirkt nur eine zeitweilige Entfieberung. Erdfarbenes Aussehen. Erheblicher Kräfteverfall. Milz hart, palpabel. Klinische und mikroskopische Diagnose: Doppelte Tertiana aestivo-autumnalis. Vom 15. bis 23. XI. Ae in der Dose von 1 g pro die in 2 Pulvern. Kein neuer Fieberanfall. Normale Gesichtsfarbe. Der Appetit kehrt zurück. Milz bei Beendigung der Behandlung nicht mehr palpabel.

Fall 39. D. M. R., 16 Jahre alt, Bäuerin, Paternò. Seit etwa 20 Tagen unregelmässiges, intermittierendes Fieber, zuweilen täglich. Fahle Gesichtsfarbe. Grosse Milz. Erfolglos mit Ch und Arsen behandelt. Klinische und mikroskopische Diagnose: Malaria aestivo-autumnalis. Vom 17. bis 23. XI. Ae in der Dose von 1 g pro die in 2 Pulvern. Das Fieber verschwindet nach der ersten Darreichung. Appetit und normale Gesichtsfarbe kehren zurück. Milz kaum mehr zu fühlen.

Fall 40. P. G., 36 Jahre alt, Bäuerin, Paternò. Seit etwa 20 Tagen intermittierende Quotidiana. Erfolglos mit Ch und Arsenikalien behandelt.

Fahle Gesichtsfarbe. Sehr grosse Milz. Klinische und mikroskopische Diagnose: Doppelte Tertiana aestivo-autumnalis. Vom 17. bis 24. XI. täglich 1,0 g Ae in 2 Pulvern. Kein neuer Anfall, normale Gesichtsfarbe, die Milz erreicht normale Grenzen.

Fall 41. C. G., 47 Jahre alt, Bäuerin, Paternò. Seit etwa einem Jahre unregelmässiges intermittierendes Fieber. Energische Chininbehandlung. Nur vorübergehender Erfolg. Grosse Milz. Klinische und mikroskopische Diagnose: Malaria aestivo-autumnalis. Es wird Ae in der Dose von 1,0 g pro die in zwei Pulvern gegeben in drei Perioden von 4 Tagen je mit einer Pause von 3 Tagen. Kein Fieber mehr. Milz in normalen Grenzen.

Fall 42. V. M., 16 Jahre alt, Bäuerin, Paternò. Seit etwa 40 Tagen unregelmässiges, intermittierendes Fieber. Chininbehandlung unwirksam, erheblicher Kräfteverfall. Fahle Gesichtsfarbe, Appetitlosigkeit, grosse Milz. Klinische und mikroskopische Diagnose: Malaria aestivo-autumnalis. Vom 17. bis 27. XI. täglich 1 g Ae in 2 Pulvern. Kein Fieberanfall mehr. Erhebliche Besserung des Allgemeinzustandes. Milz erreicht die normalen Grenzen.

Fall 43. V. F., 12 Jahre alt, Paternò. Seit etwa 45 Tagen intermittierende Quotidiana. Energische Chininbehandlung unwirksam. Erheblicher Kräfteverfall. Erdfarbe, Appetitlosigkeit, grosse Milz. Klinische und mikroskopische Diagnose: Doppelte Tertiana aestivo-autumnalis. Vom 17. bis 30. XI. täglich 1 g Ae in 2 Pulvern. Kein Fieberanfall mehr. Erhebliche Besserung des Allgemeinbefindens. Wiederkehr des Appetits. Die Milz ist auf normale Grenzen reduziert.

Fall 44. A. G., 8 Jahre alt, Paternò. Seit etwa 50 Tagen unregelmässiges, intermittierendes Fieber, von Chinin nicht beeinflusst. Abmagerung. Grosse Milz. Klinische und mikroskopische Diagnose: Malaria aestivo-autumnalis. Ae 0,5 g pro die in 2 Pulvern in vier Perioden von 3 Tagen mit je 3 Tagen Pause. Kein Fieber mehr. Milz verkleinert.

Fall 45. A. F., 13 Jahre alt, Paternò. Seit etwa einem Monat intermittierendes, unregelmässiges Fieber, durch Chinin nicht beeinflusst. Abmagerung, grosse Milz. Klinische und mikroskopische Diagnose: Malaria aestivo-autumnalis. Vom 18. bis 25. XI. täglich 1 g Ae in 2 Pulvern. Kein Fieber mehr. Milz normal.

Fall 46. P. A., 8 Jahre alt, Paternò. Seit 30 Tagen intermittierende Quotidiana. Ungenügende Chininbehandlung. Abmagerung. Grosse Milz. Klinische und mikroskopische Diagnose: Doppelte Tertiana aestivo-autumnalis. Vom 16. bis 20. XI. täglich 0,5 g Ae in 2 Pulvern. Vom 20. bis 26. XI. dieselbe Dosis jeden zweiten Tag. Kein neuer Fieberanfall. Die Milz erreicht normale Grenzen.

Fall 47. P. M. E., 15 Jahre alt, Paternò. Intermittierende Quotidiana seit 45 Tagen, gegenüber einer energischen Chininbehandlung resistent. Mageres Aussehen. Milz sehr gross. Klinische und mikroskopische Diagnose: Doppelte Tertiana aestivo-autumnalis. Vom 18. bis 23. XI. 1 g Ae pro die in 2 Pulvern. Kein Fieberanfall mehr. Milz erheblich verkleinert.

Fall 48. L. G., 11 Jahre alt, Paternò. Seit 3 Tagen intermittierende Quotidiana. Milz palpabel. Klinische und mikroskopische Diagnose: Doppelte Tertiana aestivo-autumnalis. Erhält 4 Tage lang je 0,75 Ae in 3 Pulvern, dann 2 Tage lang 0,3 pro die. Kein neuer Fieberanfall. Milz erreicht normale Grenzen.

Fall 49. F. A., 11 Jahre alt, Paternò. Intermittierende Quotidiana. Seit 2 Monaten vergeblich mit hohen Chinindosen behandelt. Abmagerung, grosse Milz. Klinische und mikroskopische Diagnose: Doppelte Tertiana aestivo-autumnalis. Erhält 10 Tage lang täglich 0,6 g Ae in 2 Pulvern. Kein Fieberanfall mehr. Milz nimmt normale Grenzen an.

Ein Blick auf die Auszüge der Krankengeschichten und auf die mitgeteilten Kurven zeigt in objektiver und schematischer Weise die hervorragende Wirksamkeit des Präparats.

Im Prinzip ist klar ersichtlich, dass das Aethylhydrocuprein eine deutliche Wirkung gezeigt hat, sowohl bei den Formen der einfachen Tertiana, wie der Quartana, als auch bei dem Aestivoautumnalfieber (Tropica) mit Tertianacyklus oder Febris subcontinua, der resistentesten Form gegenüber der Wirkung des Chinins.

Jedoch ein Punkt von weit grösserem Interesse zeigt sich in den Nachteilen und Vorteilen, die das Aethylhydrocuprein gegenüber dem Chinin bietet. In hohem Maasse sprechen zugunsten der Ueberlegenheit des Aethylhydrocuprein diejenigen unserer Fälle, in welchen das Chinin in der Tagesdosis von 1,5—2,0 g per os oder in der Dosis von 1,0—1,5—2,0 g injiziert, nur in minimaler Weise den Verlauf der Malariainfektion beeinflusst hat. Von diesen Fällen können wir 13 anführen (Nr. 2, 3, 4, 6, 8, 11, 16, 17, 20, 22, 25, 26, 27). Diese Fälle verdienen eine eingehende Betrachtung.

Bekanntlich ist die antiparasitäre Wirkung des Chinins nur gegen bestimmte Formen des Entwicklungscyklus des Malariaparasiten gerichtet. Die Resistenz des Quartanaparasiten erreicht ihr Maximum, wenn die Modifikationen eingetreten sind, welche den Teilungsvorgang charakterisieren, ihr Minimum in den ersten Stunden, welche der Sporulation folgen (Golgi). Die Parasiten des Aestivoautumnalfiebers dagegen werden vom Chinin nicht beeinflusst im vollentwickelten, pigmentierten Stadium und während des Vorganges der Sporulation, dagegen werden sie angegriffen im jugendlichen, pigmentlosen Stadium, so dass sie schwer dazu gelangen, eine neue Generation zur Reife zu bringen. In dieser verschiedenartigen Resistenz haben die Vorschriften ihren Ursprung, welche als Norm für die Anwendung des Mittels dienen.

Betrachtet man die angeführten Fälle, in welchen das Chinin unwirksam blieb, so bietet sich der gewohnte Einwand, dass der Misserfolg aus den angeführten Gründen einem ungeeigneten Zeitpunkt der Darreichung zugeschrieben werden müsse.

Mag dieser Einwand berechtigt sein oder nicht, auf alle Fälle bleibt die Ueberlegenheit des Aethylhydrocuprein erwiesen; in ersterem Fall, weil dasselbe sich auch aktiv zeigt gegen diejenigen Stadien der Entwicklung, welche gegen Chinin refraktär sind, im zweiten, weil es sich bewährt bei Parasiten, die auch dann dem Chinin gegenüber resistent sind, wenn es im geeigneten Moment verabreicht wird. Welcher dieser beiden Fälle erscheint

am wahrscheinlichsten bei der Betrachtung unserer Beobachtungen? Bei den Kranken Nr. 4, 6, 11, 27 erfolgte die Verabreichung des Chinins, welche unwirksam blieb, genau in denselben Tagesstunden, in welchen sie nachher mit Erfolg durch das Aethylhydrocuprein ersetzt wurde, obwohl die Dosis zum Teil eine geringere war. In anderen Fällen kann die Frage gegenwärtig nicht mit Sicherheit gelöst werden. Die Konstanz der Wirkung des Aethylhydrocuprein lässt auf alle Fälle die Annahme nicht nur als möglich, sondern als wahrscheinlich erscheinen, dass seine Wirkung sich auch gegen die Entwicklungsphasen des Parasiten erstreckt, welche vom Chinin nicht beeinflusst werden, oder wenigstens dass der Projektionskegel, in welchem das Alkaloid einen Teil des gesamten Entwicklungscyklus der Hämamöbe trifft, beim Aethylhydrocouprein ausgedehnter ist wie für das Chinin.

Wir möchten noch einige andere Punkte hervorheben, die uns bei der Prüfung des neuen Präparates aufgefallen sind.

Vor allem muss die Schnelligkeit, mit welcher die Parasiten uas dem Blut verschwinden, hervorgehoben werden. Wie aus den Kurven der Fälle hervorgeht, welche in unserer Klinik behandelt wurden, und welche daher kontinuierlich untersucht werden konnten, zeigten Ausstriche des Blutes, die alle 2 bis 4 Stunden von der Anwendung des Mittels bis zum Verschwinden der Parasiten aus dem Blut vorgenommen wurden, dass im allgemeinen bei den Tertiana- und Quartanaformen die Parasiten 8—10 Stunden nach der Verabreichung von 1,5 g Aethylhydrocuprein aus dem Blute verschwanden und nicht wieder erschienen. Bei den Formen von einfacher ästivoautumnaler Tertiana (Tropica) verschwanden sie aus dem Blute nach 10—16 Stunden durch dieselbe Menge des Mittels. In den Formen von doppelter ästivoautumnaler Tertiana werden bei der ersten Darreichung nur die Parasiten eines Cyklus beeinflusst (Aviditätsunterschiede?), und es ist eine erneute Gabe am folgenden Tage notwendig, um die Zerstörung auch des zweiten Cyklus zu erreichen. Resistenter sind dagegen die Formen von ästivoautumnaler Subcontinua, welche manchmal nach der ersten Dosis verschwinden, manchmal aber auch erst nach 4tägiger Behandlung vollkommen das Feld räumen. Wenn wir diese Daten mit den Berichten anderer Autoren und auch mit unseren sonstigen persönlichen Erfahrungen vergleichen, erscheint es evident, dass auch in dieser Hinsicht das Aethylhydrocuprein sich aktiver erweist als das Chinin. Bekanntlich finden sich die Parasiten der ästivoautumnalen Tertiana im circulierenden Blut auch noch 48 Stunden nach der intravenösen Injektion von Chinin.

In voller Uebereinstimmung mit der prompten Wirkung des Mittels auf die Parasiten steht die Raschheit der Entfieberung und das Gefühl des Wohlbefindens, welches

mit überraschender Schnelligkeit eintritt und von den Kranken bei den gutartigen Formen schon am ersten Tag, bei den schwereren Fällen von Aestivoautumnalfieber, in welchen die Behandlung über 4 Tage ausgedehnt wurde, schon am zweiten Tage angegeben wird. In Beziehung zu der greifbaren Wirkung auf die Temperatur, auf die Parasiten im circulierenden Blut, auf das subjektive Befinden stehen andere Erscheinungen: die schnelle Reparation des Blutbildes (siehe Krankengeschichten), die Verminderung und das Verschwinden des Milztumors, das gute Aussehen der Kranken, Erscheinungen, die sich meist auch unter dem Einfluss des Chinins einstellen, aber die bei der Behandlung mit Aethylhydrocuprein sich mit einer deutlichen Beschleunigung entwickeln. Dem Arzt fällt vor allem das sofortige Auftreten eines ausserordentlich starken, kaum zu zügelnden Appetits des Patienten und das Verschwinden des hartnäckigen Stigma der Malaria, wie es die so charakteristische erdfahle Gesichtsfarbe darstellt, auf.

Ein anderer Punkt, der zugunsten des Aethylhydrocuprein angeführt werden muss, ist die Nachhaltigkeit seiner Wirkung. Es ist bekannt, dass auch diejenigen Aestivoautumnalformen, welche nicht gegen Chinin refraktär sind, eine ausserordentliche Neigung zu Rückfällen zeigen, auch nach genügender Behandlung. Diese Tendenz hatte sich auch früher bei unseren Fällen gezeigt, welche zum grössten Teil Rückfälle nach wiederholten früheren Attacken darstellen, auch bei solchen Patienten, die einer energischen Chininbehandlung unterzogen waren (Fall 28, 29, 30, 31, 32).

Wir müssen deshalb mit besonderem Nachdruck auf den Umstand verweisen, dass bei keinem einzigen der mit Aethylhydrocuprein behandelten Fälle bis jetzt ein Rückfall eingetreten ist[1]). In dem einen Fall 35, der nach zwei Monaten wieder fieberte, zeigte die mikroskopische Untersuchung das Vorhandensein einer anderen Parasitenform, so dass eine neue Malariainfektion angenommen werden muss. Im Gegensatz zu diesem Verhalten bildeten in vielen anderen Fällen von Aestivoautumnalfieber, die von dem einen von uns (Nicosia) gleichzeitig behandelt wurden und deren Beschreibung im einzelnen zu weit führen würde, die Rückfälle trotz energischer Chininbehandlung sozusagen die Regel.

---

1) Anmerkung bei der Korrektur: Bis Mitte Februar konnte der eine von uns (Izar) von den 27 von ihm behandelten Fällen 18 weiter im Auge behalten: in keinem dieser Fälle traten Recidive auf, Milztumor blieb dauernd verschwunden, Allgemeinbefinden gut. Nicosia konnte 12 von seinen 22 Fällen weiter beobachten; unter diesen trat in einem Fall Recidiv ein. Es war dies Nr. 47, der mit 1,0 g Optochin pro die 6 Tage lang behandelt worden war; der Milztumor war nur unvollständig zurückgegangen. In zwei weiteren Fällen (Nr. 42 und 43), in denen seinerzeit die Milz abgeschwollen war, erscheint sie jetzt wieder vergrössert, jedoch trat kein Fieber ein. Hervorzuheben ist noch, dass alle von Nicosia behandelten Fälle sofort nach der Genesung wieder in ihre stark mit Malaria durchseuchte Heimat zurückgekehrt sind.

In dem ärztlichen Bezirk, in welchem der eine von uns tätig ist, zeigt sich eine Erscheinung, die auf denjenigen, der die Psyche unserer Bevölkerung und das ausserordentliche Misstrauen derselben gegen jedes neue Heilmittel kennt, sicherlich Eindruck machen muss. Das Ambulatorium ist von Kranken belagert, die durch die Wiederholung der eigenen Krankheit im Gegensatz zu der dauernden Heilung der anderen Patienten belehrt, aus eigener Initiative unter allen Umständen verlangen, mit den „neuen Pulvern" behandelt zu werden.

Unter den angeführten Gesichtspunkten charakterisiert sich die Malariatherapie mit Aethylhydrocuprein (Optochin) als ein wirklicher Fortschritt, der dringend dazu auffordert, in grösserem Maassstab die Untersuchungen weiter zu führen und zu vervollständigen, mit besonderer Beachtung seines Wertes in bezug auf die chronische Malaria, auf die Perniciosa, auf das Verhalten der Gameten und die Recidive nach langen Intervallen, auf die Chininidiosynkrasie und auf die Prophylaxe. Diese weiteren Untersuchungen müssen auch das Optimum in bezug auf Intensität und Dauer der Behandlung präciser feststellen.

In unseren Fällen wurden Dosen von 1,0—1,5 g pro die bei Erwachsenen angewandt. Zur Vermeidung von Nebenwirkungen erwies sich als das beste Verfahren, die Gesamtdosis in drei Pulvern zu fraktionieren, die in Intervallen von vier Stunden gegeben wurden. Was die Dauer der Behandlung betrifft, so schwankte sie zwischen 1 und 5 Tagen, zuweilen mit einem Tage Pause. Im Hinblick auf das Aufhören des Fiebers, auf die Verkleinerung der Milz haben wir bisher keine Veranlassung gehabt, die Behandlung zu verlängern oder zu wiederholen. Wir werden, soweit es möglich ist, versuchen, möglichst viele von den behandelten Fällen auch weiterhin im Auge zu behalten.

Wir haben auf der anderen Seite noch die Nebenwirkungen zu erwähnen, denen wir bei der Behandlung mit dem Mittel begegnet sind. Zum Teil entsprachen diese Erscheinungen den beim Chinin beobachteten, zum Teil stellen sie eine besondere Wirkung des Aethylhydrocuprein dar. Zur ersten Gruppe gehören die Erscheinungen von Taubheit, Ohrensausen und Ohrenklingen, sowie die Somnolenz. Zur zweiten Gruppe gehören die Sehstörungen, welche (wie wir bei einem Fall beobachten) von einer einfachen Verdunklung des Gesichtsfeldes bisweilen bis zu totaler Amaurose fortschreiten können, die kurze Zeit nach der Unterbrechung der Behandlung anhält (siehe Fall 35); Erscheinungen übrigens, die keine dauernden Störungen hinterlassen und offenbar zu persistierenden anatomischen Veränderungen nicht führen.

Es muss jedoch betont werden, dass im Gegensatz zu den leichten Erscheinungen der ersten Gruppe, die sich leicht bei einer Zahl der Patienten beobachten lassen, die Erscheinungen

der zweiten Gruppe sicher sehr selten sind. Bei 49 Fällen, die mit genügend grossen Dosen behandelt waren, haben wir sie, wie gesagt, nur bei einem Fall beobachtet.

Ausserdem sind nach unserer Erfahrung auch die Erscheinungen der ersten Gruppe, mindestens bei der grösseren Zahl der Fälle, leicht zu vermeiden, wenn man das Aethylhydrocuprein in der Tagesdose von 1,0 bis 1,5 g beim Erwachsenen in drei Pulvern verteilt, die mit 4 Stunden Intervall gegeben werden. Tatsächlich zeigen sich in den Fällen 28—49, in welchen die Pulver von 0,5 g nur mit einer Stunde Intervall gegeben wurden, häufig Störungen der ersten Gruppe, und nicht unerhebliche Sehstörungen in Fall 35 erfolgten gleichfalls nach derselben Art der Dosierung. Besonders interessant ist es, dass derselbe Patient später ohne Wiederholung der Störung eine energischere Behandlung (9,0 g in 6 Tagen) bei zweckmässigeren Intervallen zwischen den einzelnen Dosen durchmachte. In den Fällen 1 bis 27 dagegen, in welchen die Pulver von 0,5 g mit vier Stunden Pause gegeben wurden, trafen wir nur sehr selten Störungen der erstgenannten Art, in keinem Falle Sehstörungen.

Wir möchten jedoch ausdrücklich erwähnen, dass die mässige Empfindlichkeit gegen Aethylhydrocuprein, auf die wir eben hingewiesen haben, sich nur auf die Malariakranken bezieht. Bei anderen Krankheitsformen scheint sie erhöht, ohne dass man die Ursache in dem Fieber als solchem suchen kann, da dies dann ja auch bei den fiebernden Malariakranken der Fall sein müsste, was nicht beobachtet werden kann. Sie kann auch nicht der Kachexie der Kranken zugeschrieben werden, da das Präparat unter gleichen Verhältnissen viel besser von Kindern vertragen wird, welche an Kala-azar[1]) leiden (bei welchem wir bis jetzt sehr ermutigende Resultate hatten, auf die wir späterhin zurückkommen wollen), wie bei Mittelmeerfieber, wo die Toleranzgrenzen engere sind und so die Behandlung erschweren.

---

1) Wir (Izar) möchten hier die Krankengeschichte eines dieser Fälle wiedergeben. S. P., 5 Jahre alt. Seit ungefähr 15 Monaten fortschreitende Vergrösserung des Abdomens, enorme Milz. Seit 4 Monaten Febris subcontinua mit abendlichen Steigerungen, ohne vorausgehenden Schüttelfrost und nachfolgenden Schweiss. 26. X. Milzpunktur. Sehr zahlreiche Leishmanien. Behandelt mit Aethylhydrocupreinbase, Injektion der öligen Lösung, und abwechselnd mit Aethylhydrocupreinchlorhydrat per os. Das Befinden des Kindes bessert sich rapide. Parallell mit der Besserung des Allgemeinbefindens geht eine deutliche Besserung des Blutbildes und ein Rückgang des Milzvolums auf ein Drittel des urfprünglichen. Die Temperatur wird fast normal.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.

WELLCOME LIBRARY INSTITUTE